

PATENT NO.	CLASS	PATENT FAMILY CLASSIFICATION CODES
	ICM	C07D303-22
	ICS	B01J031-02; C07D301-00
	ICA	C07B061-00

OS MARPAT 111:194562

AB The title compds. AroX (Ar = aryl; X = glycidyl), useful as intermediate for **atenolol**, etc., are prepared by treating AroH with **epichlorohydrin** in the presence of phase-transfer catalyst RR13N+ X- (R = benzyl, C1-8 alkyl; R1 = C1-4 alkyl; X = halo, sulfate) and then ending the reaction by addition of alkali hydroxides. A mixture of p-hydroxyphenylacetamide, Bu4NBr, and **epichlorohydrin** was heated at 65-66° for 1 h and treated with KOH-MeOH at 70-72° for 1 h to give 88.5% p-carbamoylmethylphenoxy-2,3-epoxypropane (I), vs., 65.4% using piperidine instead of Bu4NBr. I was treated with isopropylamine in MeOH at 45-50° for 1 h to give **atenolol** (total yield 75%).

ST arom epoxide intermediate adrenergic blocker; oxirane prepn intermediate adrenergic blocker

IT Epoxides  
RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)  
(aryl, preparation of, as intermediates for  $\beta$ -adrenergic blockers)

IT Etherification catalysts  
(phase-transfer, quaternary ammonium salts, for aromatic alcs. with **epichlorohydrin**)

IT Quaternary ammonium compounds, uses and miscellaneous  
RL: CAT (Catalyst use); USES (Uses)  
(tetraalkyl, halides, phase-transfer catalysts, for etherification of aromatic alcs. with **epichlorohydrin**)

IT Adrenergic antagonists  
( $\beta$ -, intermediates for, aromatic epoxides as)

IT 75-57-0, Tetramethylammonium chloride 1643-19-2, Tetrabutylammonium bromide  
RL: CAT (Catalyst use); USES (Uses)  
(catalysts, for etherification of aromatic alcs. with **epichlorohydrin**)

IT 106-89-8, reactions  
RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)  
(etherification by, of aromatic alcs.)

IT 17194-82-0, p-Hydroxyphenylacetamide 56718-71-9  
RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)  
(etherification of, with **epichlorohydrin**)

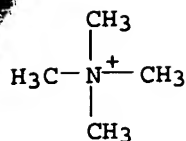
IT 29122-69-8P, 1-p-Carbamoylmethylphenoxy-2,3-epoxypropane 56718-70-8P  
RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)  
(preparation of, as intermediate for  $\beta$ -adrenergic blockers)

IT 29122-68-7P, **Atenolol** 56392-18-8P, Metoprolol hydrochloride  
RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)  
(preparation of, as  $\beta$ -adrenergic blocker, aromatic epoxides as intermediates for)

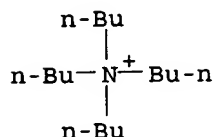
IT 75-57-0, Tetramethylammonium chloride 1643-19-2, Tetrabutylammonium bromide  
RL: CAT (Catalyst use); USES (Uses)  
(catalysts, for etherification of aromatic alcs. with **epichlorohydrin**)

RN 75-57-0 HCAPLUS

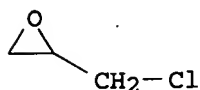
CN Methanaminium, N,N,N-trimethyl-, chloride (9CI) (CA INDEX NAME)

● Cl<sup>-</sup>

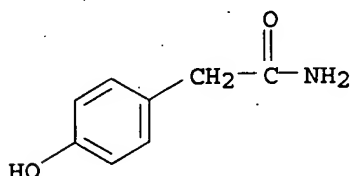
RN 1643-19-2 HCAPLUS  
 CN 1-Butanaminium, N,N,N-tributyl-, bromide (9CI) (CA INDEX NAME)

● Br<sup>-</sup>

IT 106-89-8, reactions  
 RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)  
 (etherification by, of aromatic alcs.)  
 RN 106-89-8 HCAPLUS  
 CN Oxirane, (chloromethyl)- (9CI) (CA INDEX NAME)



IT 17194-82-0, p-Hydroxyphenylacetamide  
 RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)  
 (etherification of, with epichlorohydrin)  
 RN 17194-82-0 HCAPLUS  
 CN Benzeneacetamide, 4-hydroxy- (9CI) (CA INDEX NAME)



IT 29122-69-8P, 1-p-Carbamoylmethylphenoxy-2,3-epoxypropane  
 RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)  
 (preparation of, as intermediate for β-adrenergic blockers)  
 RN 29122-69-8 HCAPLUS  
 CN Benzeneacetamide, 4-(oxiranylmethoxy)- (9CI) (CA INDEX NAME)

## ⑫ 公開特許公報(A)

平1-102072

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 平成1年(1989)4月19日  
 C 07 D 303/22 7252-4C  
 B 01 J 31/02 1 0 2  
 C 07 D 301/00 7252-4C  
 // C 07 B 61/00 3 0 0 審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 エポキシサイド誘導体の製造法

⑯ 特 願 昭62-259481

⑰ 出 願 昭62(1987)10月16日

⑱ 発 明 者 前 原 喜 好 埼玉県上尾市小泉378-35  
 ⑲ 発 明 者 腰 越 太 一 千葉県我孫子市中峠1604-32  
 ⑲ 発 明 者 青 木 茂 千葉県松戸市稔台819-21  
 ⑲ 発 明 者 畠 吉 紀 子 東京都北区志茂3-17-1-302  
 ⑲ 発 明 者 長 尾 晋 群馬県前橋市下川町12-11  
 ⑳ 出 願 人 日本化薬株式会社 東京都千代田区富士見1丁目11番2号  
 ㉑ 代 理 人 弁理士 竹田 和彦

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

エポキシサイド誘導体の製造法

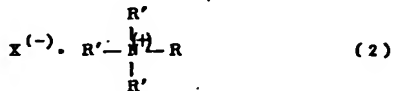
## 2. 特許請求の範囲

## (i) 式

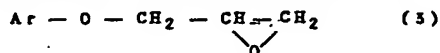


(式中 Ar はアリール基である)

で示される化合物とエピクロルヒドリンを式(2)



(式中、R' は C<sub>1</sub>~4 の低級アルキル基、R はベンジル基又は C<sub>1</sub>~8 の低級アルキル基、X はハロゲン原子又はサルフェート基を示す)の相間移動触媒の存在下に反応させ次いで苛性アルカリを添加して反応完結させることを特徴とする式(3)



(式中、Ar は前記に同じ)で表わされるエポキシ

## サイド誘導体の製造法。

## 3. 発明の詳細な説明

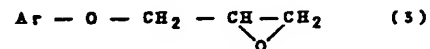
## 〔産業上の利用分野〕

本発明はエポキシサイド誘導体に関する。

本発明によつて得られるエポキシサイド誘導体はアテノロールなどのβ-アドレナリン作動神経遮断作用を有する薬物の中間体として有用である。

## 〔従来の技術〕

## 下記式(3)



(式中 Ar はアリール基を表わす)

で表わされるエポキシ化合物を製造する方法は特公昭53-5287、53-17587等に表示されている。

## 〔発明が解決しようとする問題点〕

しかし、従来の製造方法は一般に反応未達の間生成物が多量に副生するため精製工程や蒸留工程が必要で収率が極めて低く工業的に難点を有している。

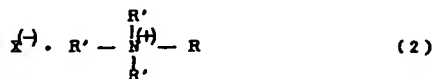
本発明は高純度のエポキシ化合物を高収率で製造する方法を提供する。

〔問題点を解決するための手段〕

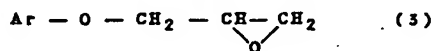
本発明は式(1)



(式中 Ar はアリアル基である) で示される化合物とエピクロルヒドリンを式(2)



(式中、R' は C<sub>1</sub>~4 の低級アルキル基、R はベンジル基又は C<sub>1</sub>~8 の低級アルキル基、X はヘロゲン原子又はサルフェート基を示す) の相間移動触媒の存在下に反応させ、次いで苛性アルカリを添加して反応完結させることを特徴とする式(3)



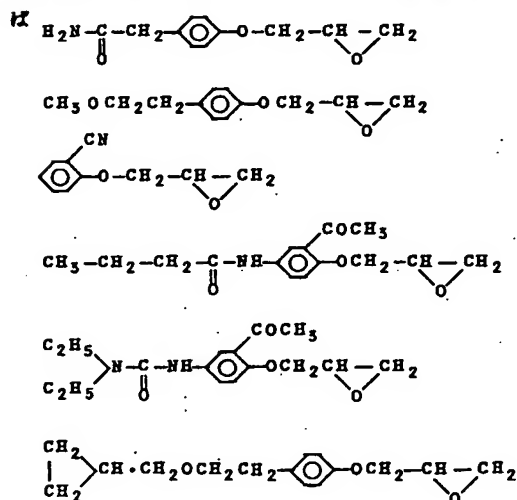
(式中 Ar は前記に同じ) で表わされるエポキシサイド誘導体の製法に関する。

上記式(1)における Ar のアリアル基としては置換フェニル基、例えば  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$  などの

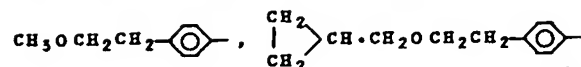
ルアンモニウムクロライド又はブロマイド、ベンジルトリメチルアンモニウムクロライド又はブロマイド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロライド又はブロマイド、ベンジルトリエチルアンモニウムメチルサルフェートなどがあげられる。

苛性アルカリとしては KOH, NaOH などがあげられる。

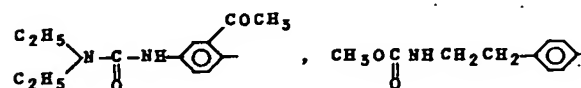
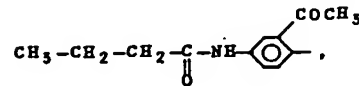
本発明の式(3)のエポキシ化合物としては例え



カルバモイルアルキルフエニル基、

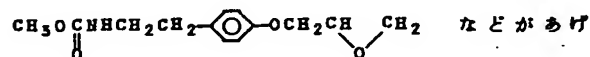


などのアルコキシアルキルフエニル基、



などがあげられる。

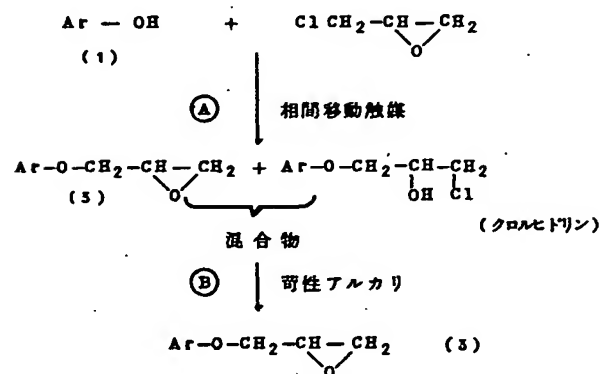
式(2)における X としては例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのヘロゲン原子やサルフェート基があげられる。R' としては例えばメチル、エチル、プロピル、ブチルなどの C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> の低級アルキル基があげられる。R としては例えばベンジル基、又はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub> のアルキル基などがあげられる。式(2)の相間移動触媒としてはテトラメチルアンモニウムクロライド又はブロマイド、テトラブチ



られる。

次に本発明の製法について説明する。

本発明の反応は次の経路で進行する。

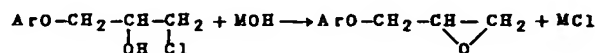


①の反応は式(1)の化合物とこれに対して2~10倍モル好ましくは4~5モルのエピクロルヒドリンを(1)に対して少なくとも0.005倍モル好ましくは0.01~0.1倍モルの相間移動触媒の存在下に好ましくは40~80℃の温度範囲で

0.5 ~ 2 時間反応させる。

この反応に当り、所望により溶媒を使用してもよい。溶媒としては、例えばメタノール、イソプロピルアルコール、ヒープチルアルコールなどのアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサンなどがあげられる。

⑤の反応は好ましくは(1)と等モルの苛性アルカリを加え、70℃~80℃で1~3時間反応を行う。苛性アルカリは次式の如くクロルヒドリンに作用しエポキシサイドを形成させる。



(式中、MはK, Naを示す)。

(発明の効果)

本発明の方法によると(1)、④の反応において相間移動触媒を用いることによりエピクロルヒドリンの使用モル比を減少させ、不純物の副生を抑え、⑤の反応において苛性アルカリを加えることにより反応中間体であるクロルヒドリンをほぼ完全にエポキシサイドに変換せしめるため従来法に較

ーカルバモイルメチルフェノキシ-2,3-エポキシプロパン12.8gを含む濃縮液を得た。p-ヒドロキシフェニルアセタミドからの収率88.5%に相当する。

#### 実施例2

p-(β-メトキシエチル)フェノール15.2g、テトラメチルアンモニウムクロライド0.2g、エピクロルヒドリン37g及びメタノール20mlの混合物を65℃で1時間加熱し、NaOHフレーク4.21gを65~70℃の温度で分割添加し、70~75℃で1時間加熱する。

反応終了後、水を加え、メタノール及び未反応のエピクロルヒドリンを留去し、2-エポキシ-3-[p-(β-メトキシエチル)-フェノキシ]-プロパン18.8gを含む濃縮液が得られた。原料p-(β-メトキシエチル)フェノールからの収率90.2%に相当する。

比較例(特公昭53-5287の追試結果)

p-ヒドロキシフェニルアセタミド3.2g、エピクロルヒドリン25ml(15当量)及びピペリ

ンベエポキシサイドの収率及び品質が飛躍的に向上する。(2)、(1)で高純度のエポキシサイドが得られるためこれを伊過分離及び精製や蒸留を行う必要が無く、一溶で⑥のアミノ化が可能である。しかも先の触媒効果により、低温、短時間の反応が可能でオートクレーブなどの特殊装置が不要である。

(1)、(2)の効果により、従来公知の技術に較べ収率、品質、操作の単純化など大幅に改善され、工業的製法として極めて優れたものである。

#### 実施例1

p-ヒドロキシフェニルアセタミド10.6g、テトラブチルアンモニウムブロマイド0.35g及びエピクロルヒドリン25.9g(4当量比)の混合物を65℃~66℃で1時間加熱し、KOHフレーク4.1gをメタノール20mlに溶かした溶液を65~70℃で加え、70~72℃で1時間加熱する。(反応液を一部サンプリングしHPLC分析を行うとクロルヒドリン体0.5%を含む)、反応終了後、水70mlを加え減圧下、メタノール及び未反応のエピクロルヒドリンを留去し、1-p

ジン6滴の混合物を95~100℃で6時間加熱する。混合物を冷却し、伊過し、固体生成物をメタノールから再結晶化させると1-p-カルバモイルフェノキシ-2,3-エポキシプロパン2.9gが得られた。収率65.4%に相当する。尚、HPLC分析の結果、本生成物中にクロルヒドリン体が10.4%含まれていた。

#### 参考例1

実施例1の方法により得られたエポキシサイド体濃縮液にメタノール42ml及びIPA50ml(5当量比)を加え、45~50℃で1時間加熱した。(HPLC分析の結果、0.5時間の時点で反応物中に未反応エポキシ体は確認されなかった)。

反応終了後、減圧下イソプロピルアミン及びメタノールを留去し、2Nの塩酸を加え、pH~7.0に調整し不溶解分を伊過水洗する。

伊、洗液を一掃し、活性炭処理を行い、次いで30%NaOHでpH=11に調整し、晶出した結晶を伊過、水洗し、乾燥するとアテノロール14gが得られた。原料のp-ヒドロキシフェニルアセ

メミドからの通算収率＝75%であつた。

参考例2

実施例2の方法により得られたエポキシサイド  
 体濃縮液を用い、参考例1と同様の条件でアミノ  
 化を行い、2N・HClを加え、pH＝7に調整した  
 のち、ろ過し、不純物を除去する。メチレンクロ  
 リドで抽出しメチレンクロリド層を蒸発させると  
 1-イソプロピルアミノ-3-[p-( $\beta$ -メト  
 キシエチル)-フェノキシ]-プロパノール-2  
 の塩酸塩(メトプロノール)24.4gが得られ  
 た。原料のp-( $\beta$ -メトキシエチル)-フェノ  
 ールからの通算収率＝80.4%であつた。

特許出願人 日本化薬株式会社